

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR DRIVE  
PALO ALTO, CALIF.

STATISTISCHE UNTERSUCHUNG ÜBER DIE BEZIEHUNG  
DES ERYTHEMA EXSUDATIVUM MULTIFORME  
ZUM HERPES SIMPLEX

Günter | Buch



Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik  
der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. A. MARCHIONINI

---

STATISTISCHE UNTERSUCHUNG ÜBER DIE BEZIEHUNG  
DES ERYTHEMA EXSUDATIVUM MULTIFORME  
ZUM HERPES SIMPLEX

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Günter Buch  
aus Düsseldorf

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|              |                            |
|--------------|----------------------------|
| Referent:    | Prof. Dr. Th. NASEMANN     |
| Korreferent: | Prof. Dr. A. MARCHIONINI † |
| Dekan:       | Prof. Dr. R. ZENKER        |

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 12. 1965

# I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

## A. EINLEITUNG

## B. DAS POSTHERPETISCHE ERYTHEMA EXSUDATIVUM MULTIFORME

- I. Die bisherige Ätiologie-Erforschung des Erythema Exsudativum multiforme
- II. Das symptomatische Erythema exsudativum multiforme im Sinne eines Virusides
- III. Das Erythema exsudativum multiforme in Beziehung zum Herpes simplex
- IV. Die statistische Untersuchung
  - a. Die Erfassung der Erythema exsudativum multiforme-Fälle und ihre Unterteilung
  - b. Die Prüfung von 64 Fällen mit postherpetischem Erythema exsudativum multiforme
    1. Alter und Geschlecht der betroffenen Patienten
    2. Die Art des Herpes simplex
    3. Die zeitliche Differenz zwischen Herpes simplex und Erythema exsudativum multiforme
    4. Die Rezidivneigung

## C. ZUSAMMENFASSUNG

## D. LITERATUR

## E. LEBENS LAUF



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## A. EINLEITUNG

Das Erythema exsudativum multiforme (E.e.m.) ist eine akut auftretende, zeitlich begrenzte Dermatose, die sich sowohl in ihrer äußeren Erscheinung - was die Art der Hautläsionen und ihre Lokalisation anbelangt - als auch im Schweregrad ihres Krankheitsverlaufs sehr vielgestaltig zeigt und daher das Adjektiv "multiform" vollkommen zu Recht trägt. Neben maculösen, papulösen, haemorrhagischen und bullösen Effloreszenzen kann man die typischen iris- oder kokardenförmigen Läsionen beobachten. Wir finden ebenso Enantheme wie Exantheme. Auch die Allgemeinerscheinungen, die erst mit und nach der Eruption des Exanthems sehr augenfällig werden, sind recht unterschiedlich. Dieses mannigfache Symptomenbild erschwert naturgemäß die Ätiologieaufklärung erheblich, und bis heute ist sie noch keineswegs restlos gelungen.

Seit mehreren Jahrzehnten beschäftigen sich zahlreiche Dermatologen vieler Länder mit dieser Aufgabe. Dabei stellte man recht bald und immer wieder fest, daß der Ausbruch eines E.e.m. häufig mit einer Anzahl verschiedener Virusinfektionen vergesellschaftet ist. Besonders oft fiel ein Zusammenhang mit Herpes simplex-Eruptionen auf. Meist geht ein Herpes simplex dem E.e.m. voraus. Mit Recht wird daher bei der Erforschung der E.e.m.-Ätiologie dem Problem einer Beziehung zum Herpes simplex starke Beachtung geschenkt. Seitdem es inzwischen mehrfach gelungen ist, aus den Blasen eines an E.e.m. erkrankten Patienten das Herpes simplex-Virus einwandfrei zu isolieren, haben diese Untersuchungen noch an Bedeutung gewonnen.

Seit etwa 8 Jahren beschäftigt man sich auch an der Dermatologischen Klinik der Münchener Universität mit diesem gesamten Fragenkomplex. Bei 53% der an E.e.m. erkrankten Patienten wurde eine Kombination mit Herpes simplex gefunden. Dieser Wert ergab sich aus 41 Fällen innerhalb von 12 Monaten. Da jedoch der Zeitraum und das Zahlenmaterial recht klein waren und weil bei diesen Untersuchungen gerade auf jene interessante Zusammenhangsfrage besonders geachtet wurde, erschien es wünschenswert, das Ergebnis einmal mit einer Statistik zu vergleichen, der ein viel größeres Patientengut zugrunde liegt, welches noch dazu sozusagen unvoreingenommen registriert wurde. Zu diesem Zweck wurden alle Fälle, die vom 1. April 1950 bis Ende November 1963 in der dermatologischen Poliklinik zu München behandelt wurden, herangezogen und überprüft. Diese statistische Untersuchung soll Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein.

## B. DAS POSTHERPETISCHE ERYTHEMA EXSUDATIVUM MULTIFORME

### I. Die bisherige Ätiologie-Erforschung des Erythema exsudativum multiforme

Die Erstbeschreibung des Erythema exsudativum multiforme erfolgte im Jahre 1866 durch HEBRA. Mit der Einbeziehung der Schleimhautmanifestationen wurde der Krankheitsbegriff 1879 von KAPOSI erweitert. Im Laufe der Zeit fügte man dem E.e.m. noch eine Reihe weiterer Syndrome hinzu (siehe Tabelle 1, Seite 7). Für eine enge Zusammengehörigkeit all dieser Krankheitsbilder spricht am ehesten das Vorkommen fließender Übergänge und das vorhandene, allmähliche Crescendo der Symptome von der milden Form HEBRAS über das von KAPOSI erweiterte E.e.m., die Dermatostomatitis BAADER und das FIESSINGER-RENDU-Syndrom bis zur schwersten Erkrankung, dem STEVENS-JOHNSON-Syndrom. Etwa in diesem Sinne haben sich u.a. ANDERSON und Mitarbeiter (1949), MORTARA (1949), ASHBY und Mitarbeiter (1951), CERUTTI (1953), WECHSELBERG (1954), GREITHER (1954, 1956), WOLFRAM (1956) und KÜLZ (1960) ausgesprochen.

Während das klassische E.e.m. HEBRAS nur Hautläsionen verursacht, meist ganz milde verläuft und zu Rezidiven neigt, kann das hochakute, einer Infektionskrankheit durchaus gleichende STEVENS-JOHNSON-Syndrom sogar zum Tode führen. Bei diesem Krankheitsbild findet man immer hohes Fieber, obligaten Augen- und Mundbefall, sowie fakultative Haut- und Genitalescheinungen.

In Anlehnung an GREITHER (1954, 1956) benutzten JORDAN und Mitarbeiter (1957) die folgende Einteilung, um die Verhältnisse übersichtlicher zu gestalten und um in künftige ätiologische Untersuchungen nicht praejudizierend einzugreifen:

1. Erythema exsudativum multiforme minus
  - a) klassisches E.e.m. HEBRA
  - b) von KAPOSI erweiterte Form des E.e.m.
2. Erythema exsudativum multiforme majus
  - a) FIESSINGER-RENDU-Syndrom = Dermatostomatitis BAADER = FUCHS-Syndrom
  - b) STEVENS-JOHNSON-Syndrom.

## Crescendo der Symptome bei dem multiformen Erythem

| E. e. m. HEBRA                                                                       | von KAPOSÍ erweil-<br>terte Form des E. e. m.                                        | BAADER                                                             | FIESSINGER-RENDU-<br>Syndrom                                                      | STEVENS-JOHNSON-<br>Syndrom                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eventuell mäs-<br>sig starkes Fie-<br>ber                                            | Eventuell höheres<br>Fieber                                                          | Hohes Fieber<br>Cyanose<br>Brochitis<br>Pneumonie                  | Hohes Fieber<br>Erbrechen<br>Pneumonien<br>gelegentlich:<br>Encephalitis          | Hohes Fieber<br>Brochitis<br>Atypische Pneumo-<br>nie<br>Endocarditis                                                                           |
| <u>Exanthem</u><br>Gesicht<br>Hals<br>Nacken<br>Gliedmaßen                           | <u>Exanthem</u><br>Gesicht<br>Hals<br>Nacken<br>Gliedmaßen                           | <u>Exanthem</u><br>Stamm<br>Extremitäten<br>Hand- und<br>Fußsohlen | <u>Exanthem</u><br>Extremitäten<br>Genitalregion                                  | <u>Exanthem</u><br>Extremitäten<br>Gesicht<br>Nacken<br>Gesäß<br>Genitalregion                                                                  |
| <u>Exanthem</u><br>Mund<br>Lippen<br>Zahnfleisch<br>Wangen<br>Conjunctiven<br>Cornea | <u>Exanthem</u><br>Mund<br>Lippen<br>Zahnfleisch<br>Wangen<br>Conjunctiven<br>Cornea | <u>Exanthem</u><br>Conjunctiven<br>Nase<br>Lippen<br>Cavum oris    | <u>Exanthem</u><br>(pluriorificiell)<br>Augen<br>Nase<br>Mund<br>Genitale<br>Anus | <u>Exanthem</u><br>Conjunctiven<br>Cornea<br>Urethra<br>Vagina<br>Glans penis<br>gelegentlich<br>schwerste Verläufe<br>mit tödlichem<br>Ausgang |

Zunächst hatte man eine Einteilung in ein E.e.m. idiopathicum und ein E.e.m. symptomaticum getroffen (z.B. CASTELLO, 1948), doch hat dieser Weg nicht recht weitergeführt. Es muß betont werden, daß die Existenz idiopathischer E.e.m.-Formen nur durch die Ätiologiekklärung zu beweisen ist, was ebenso auch für die E.e.m. Syndrome gilt. Während aber bisher alle Forschungen in dieser Hinsicht erfolglos blieben, waren der Aufklärung bestimmter symptomatischer E.e.m.-Formen bessere Ergebnisse beschieden. Sollten diese Untersuchungen immer mehr Erfolge bringen, könnte man vielleicht dahin kommen, das E.e.m. idiopathicum überhaupt in Frage zu stellen. Träfe dies zu, so wäre das E.e.m. eine vermutlich allergische Reaktion auf bestimmte Arzneimittel und Erregertoxine, wobei wir die letzteren noch nicht in ihrer Gesamtheit kennen.

Als selbständige Formen dürfen bisher angesehen werden:

1. Das symptomatische E.e.m. nach Einnahme bestimmter Arzneimittel,
2. Das symptomatische E.e.m. im Sinne eines Bakterides,
3. Das symptomatische E.e.m. im Sinne eines Virusides.

## II. Das symptomatische Erythema exsudativum multiforme im Sinne eines Virusides

Auf die multiformen Arzneimittelalexantheme und die multiformen Bakteride soll hier nicht weiter eingegangen werden. In diesem Rahmen interessieren uns allein die E.e.m.-Viruside, deren Auftreten zudem auch häufiger beobachtet wird als das der beiden anderen symptomatischen E.e.m.-Formen. Im Sinne von ACHILLES und NAGEL (1955) werden sie als "allergisch-hyperergische Reaktionsform auf verschiedene Noxen" - hier "Virusantigene" - aufgefaßt. TOBIASCH (1953) sprach von einer "fakultativen Allergose, bei der toxische und allergische Momente im einzelnen Falle eine verschieden große Rolle spielen."

Immer wieder ist im Verlauf der beiden letzten Jahrzehnte an die Mitwirkung eines Virus bei der Entstehung des E.e.m. gedacht worden, z.B. seitens BERGAMASCO (1950). Der wirklich schlüssige Beweis für eine Virusätiologie des E.e.m. konnte aber bis heute noch nicht erbracht werden. Anhand der einschlägigen Literatur konnten JORDAN und Mitarbeiter (1957) nachweisen, daß bisher kein virologisch einwandfreier Beweis der Virusätiologie des E.e.m. beigebracht werden konnte.

Sicher beobachtet aber wurde die Vergesellschaftung des E.e.m. mit einer Anzahl verschiedener Virusinfektionen. Die Kombination zweier Krankheiten kann zufällig sein, nicht unbedingt muß die eine die an-

dere beeinflussen. Doch kann beispielsweise ein bereits vorhandener Krankheitsprozeß durch eine hinzutretende zweite Krankheit verschlimmert werden. Die Diskussion über pathogenetische Zusammenhänge setzt immer dann ein, wenn das gemeinsame Auftreten zweier Krankheiten oder deren Aufeinanderfolge nach kurzem Intervall häufiger beobachtet wird. In der einschlägigen Literatur finden sich Hinweise, daß multiforme Erytheme sich nach einer größeren Zahl ganz unterschiedlicher Viruskrankheiten manifestieren können. Solche Zusammenhänge wurden bisher bestätigt für Variola vera-Erkrankungen, Pockenschutzimpfungen (Vaccinia), Melkerknoten, für primär-atypische Pneumonien sowie das Lymphogranuloma inguinale, für Poliomyelitis, Mumps und sogar für Pappataciefieber (MARCHIONINI 1942), ganz besonders häufig aber für Herpes simplex-Eruptionen.

Bisher wurden somit zahlreiche Virusinfektionen bekannt, die ein E.e.m. als "Id" nach sich ziehen können. Es kommen aber auch Doppelinfekte vor, z.B. eine primär-atypische Pneumonie plus Herpes simplex, die von einem E.e.m. gefolgt werden. Auch Schrittmacher für die Virusinfektionen werden beobachtet, etwa erst Insolation oder ein grippaler Infekt, dann Herpeseruption und einige Tage später das multiforme Erythem. Der Herpes simplex kann außerdem mit bakteriellen Infektionen vergesellschaftet sein, z.B. mit Tonsillitis, Bronchopneumonien oder einer Streptokokken-Pharyngitis. Es ist nicht ausgeschlossen, daß solche Kombinationen die Bildung eines "E.e.m. - Ides" begünstigen. Für alle diese klinischen Beobachtungen gibt es Hinweise in der Literatur (siehe bei GREITHER 1954, 1956; JORDAN und Mitarbeiter 1957; NASEMANN 1961).

Die Vielfalt der Entstehungsmöglichkeit der E.e.m-Ide spricht dafür, daß die verschiedenen Reize auf ein Reaktionsorgan (Reticulohistiocytäres System?) einwirken, dem nur begrenzte Möglichkeiten einer Antwort zur Verfügung stehen, vielleicht nur im Rahmen des Crescendo der Symptome in Tabelle 1 (Seite 7). Für diese Deutung könnte die Tatsache sprechen, daß einerseits ganz milde Formen des E.e.m., andererseits sehr schwere FIESSINGER-RENDU-Syndrome postherpetisch auftreten können. Vielleicht beruhen die Unterschiede der klinischen Manifestation auf wechselnd starkem Virusbefall.

### III. Das Erythema exsudativum multiforme in Beziehung zum Herpes simplex

Auf mögliche Beziehungen zwischen Herpes simplex und E.e.m. wurde seit langem und immer wieder aufmerksam gemacht. Einer der ersten Autoren, die sich dieser Zusammenhangsfrage widmeten, war URBACH. Die Ansicht des letzteren, daß das E.e.m. eventuell die

exanthematische Form der Herpesinfektion darstellen könnte, wurde von ihm selbst wieder fallengelassen (zit. nach MÜNSTERER, 1942). MÜNSTERER führte zu dieser Frage weiter aus: "Ob das häufige und vielleicht bis zu einem gewissen Grade gesetzmäßige Auftreten von Herpes simplex vor dem Ausbruch eines Erythema exsudativum multiforme, auf das neben URBACH auch amerikanische Autoren hinweisen, mehr bedeutet als der Herpes bei fieberhaften Krankheiten, ist noch nicht entschieden".

Auf eine Vergesellschaftung von Herpes simplex mit dem E.e.m. wie- sen u. a. FORMAN und WHITWELL (1934), ANDERSON (1945), ROOK (1947), LEVY und Mitarbeiter (1947), ANDERSON und Mitarbeiter (1949), MORGAN und FINLAND (1949), THIES (1950), ASHBY und LAZAR (1951), SALAH und GHANEM (1951), HASSELMANN und JOHNE (1952), KÖRFGEN (1953), HÜCKSTADT und DECKART (1953) ACHILLES und NAGEL (1955), BLANK und RAKE (1955), MILDER (1955), JORDAN, BURKHARDT und NASEMANN (1957), FOERSTER und SCOTT (1958), NASEMANN (1958, 1960) sowie ALEXANDER (1962) hin. Analoge, wenn auch noch nicht entsprechend gedeutete Beobachtungen wurden sicher schon vorher gemacht.

In den Jahren 1957/58 beobachteten NASEMANN und SPIER in der Münchner Klinik mit Sicherheit 24 mal das Aufschießen eines E.e.m. 5 bis 10 Tage nach dem Ausbruch eines Herpes simplex. In einem Zeitraum von 12 Monaten konnten später 41 Fälle von E.e.m. registriert und näher untersucht werden. Davon stellten sich später sechs Fälle als toxische Exantheme nach Einnahme von Medikamenten und ein Fall als Lichtdermatose heraus. Von den übrigen 34 Patienten zeigten 18 eindeutig Symptome einer Herpes simplex-Infektion. Somit wurde bei 53 % der Fälle eine Kombination mit Herpes simplex gefunden. Bei den 18 Patienten trat erst ein Herpes simplex - überwiegend im Lippenbereich - auf und 5 bis 10 Tage später das multifforme Erythem. Nur bei 7 Patienten manifestierte sich das E.e.m. schon nach der ersten Herpeseruption. Bei 11 Fällen bildete sich das erste multifforme Erythem erst nach Ablauf mehrerer Herpes simplex-Rezidive aus. Bei allen Patienten wiederholte sich später der kombinierte Vorgang stereotyp, d.h.: kam es zum Herpesrezidiv, so folgte erneut ein E.e.m.-Ausbruch. Einige Patienten hatten schon bis zu 20 und mehr Cyclen dieser Art durchgemacht. Betont sei: Etwa 50 % der E.e.m.-Fälle folgen einer herpetischen Eruption, nicht aber umgekehrt. Herpes simplex-Erkrankungen sind sehr zahlreich und keineswegs 50 % von ihnen ziehen ein E.e.m. nach sich!

Ob das Herpes simplex-Virus auch der spezifische Erreger eines Teils der E.e.m.-Fälle ist, kann bis heute noch nicht mit Bestimmtheit ausgesagt werden. Es ist zwar seit einiger Zeit möglich, das Virus aus den Präeruptionen wie z.B. aus Lippenherpes zu isolieren,

doch gelang es erst in den letzten Jahren bei einigen Patienten mit postherpetischem E. e. m. auch aus den Bläschen von Händen, Füßen und Genitale einwandfrei das Herpes simplex-Virus zu isolieren (NA-SEMANN, 1961; FOERSTER und SCOTT, 1958; SÖLZ-SZÖTS, 1963).

In der Münchener Klinik wurden hierfür folgende Methoden angewandt:

1. Isolierung des Virus mit Hilfe der Eikultur (Beimpfung der Choriollantoismembran 11 Tage vorbebrüteter Hühnereier mit virushaltiger Bläschenflüssigkeit),
2. Isolierung des Virus mit Hilfe von Hela-Zellkulturen,
3. Serologische Untersuchungen  
(Komplementbindungsreaktion unter Verwendung von Eihautantigen),
4. Mikromorphologische Untersuchungen.

Bei 7 Fällen gelang die Virus-Isolierung mit Hilfe der Ei- und Gewebekulturen. Von 16 Fällen, die bisher serologisch geprüft werden konnten, zeigten sich bei 10 Patienten 10 mal höhere KBR-Titer von 1 : 16 bis 1 : 64. Im Hinblick auf die hohe Herpesdurchseuchung der Bevölkerung kommt den serologischen Resultaten jedoch nur begrenzte Beweiskraft zu. In diesem Sinne haben sich auch RHODE und PANSCHEREWSKI (1961) geäußert.

Mikromorphologisch ergab sich bisher kein Anhalt für virusspezifische Strukturen. Auch elektronenoptische Untersuchungen von ultradünnen Schnitten brachten keine Erreger im Gewebsbild zutage. Da die Dichte der Viruselemente im Blaseninhalt nur sehr klein zu sein scheint, ist es allerdings recht zweifelhaft, ob es hier überhaupt gelingen wird, in direkten Präparaten Elementarkörper des Herpesvirus elektronenmikroskopisch darzustellen. Auch für die 7 Fälle, bei denen die Virusisolierung möglich war, konnte im direkten Wege elektronenoptisch der Virusnachweis nicht erbracht werden. Erst nach Anreicherung in Kulturen war das Herpesvirus dann auch mikromorphologisch erfaßbar. Es ist also zu bemerken, daß es nicht auf Anhieb gelingen muß, Viruselemente in Ultraschnitten darzustellen. Ferner muß man bedenken, daß aus dem Blaseninhalt gezüchtete Erreger auch Ausdruck einer Sekundärinfektion sein können. Es dürfen daher aus den gesamten, bisherigen mikrobiologischen und mikromorphologischen Untersuchungen keine voreiligen Schlüsse gezogen werden.

Nach wie vor macht die Deutung der Pathogenese Schwierigkeiten. MILDNER (1955) diskutierte die Möglichkeit, daß es von einem primär vorliegenden Herpesherd aus sekundär zu einer Aussaat des Herpesvirus kommen könne und sich dann aufgrund einer veränderten

Reaktionslage der befallenen Hautpartien Läsionen vom Typ des E. e. m. auszubilden vermögen. Die Hypothese MILDERS entspricht den Vorstellungen jener Autoren, die das E. e. m. als Mikrobid bekannter Erreger auffassen. Man müßte dann jene Eruptionen, die einem Herpes simplex folgen, als "Herpes-Viruside" bzw. als "Herpetide" betrachten. Gegen diese Theorie ließe sich anführen, daß das Herpes simplex-Virus als "schwaches Antigen" bekannt und vorzüglich an den menschlichen Organismus adaptiert ist. Auch vermag die Hypothese nicht zu erklären, warum zahlreiche, häufig rezidivierende, zum Teil sehr schwere, ausgedehnte Herpes simplex-Erkrankungen nie ein E. e. m. nach sich ziehen.

MILDER diskutiert noch eine andere Entstehungsmöglichkeit. Er hält es für möglich, daß während der zunächst vorhandenen Herpes-Eruption "allgemein-toxische Stoffe" in den Blutkreislauf ausgeschüttet werden, die dann das multifforme Erythem auslösen. Es ließen sich eventuell folgende Vorgänge postulieren:

1. Epidermiszelle + Herpes simplex-Virus:  
----> autoantigenes Material
2. Autoantigen + Reticulohistiocytäres System:  
----> Autoantikörper
3. Autoantigen + Autoantikörper:  
----> Reaktion in Form des E. e. m.

Es ist bekannt, daß ein Iso-Auto-Antikörper stets unter Mitwirkung eines Infektes entsteht. Der Erreger kann dann durch uns bisher nicht näher bekannte Prozesse das Wirtszellmaterial so verändern, daß es vom eigenen Organismus als fremd und somit als Antigen empfunden wird. Diese Hypothese, die bis heute noch durch keine experimentellen Untersuchungen bewiesen ist, widerspräche nicht der Tatsache, daß offenbar verschiedene Agentien - wahrscheinlich über komplexe Abläufe im Reticulohistiocytären System - die allergisch-hyperergischen Reaktionen, die sich als E. e. m. manifestieren, auszulösen vermögen.

Zahlreiche klinische und experimentelle Daten sprechen dafür, daß die Abtrennung eines postherpetischen E. e. m. aus der großen Gruppe der multiformen Erytheme berechtigt ist. Die Tatsache, daß nach verhältnismäßig vielen Viruskrankheiten ein E. e. m. auftreten kann, spricht jedoch gegen die Rolle des Herpes simplex-Virus als "spezifischen Erreger" des E. e. m., vielleicht auch dagegen, daß es einen "eigenen Erreger" dieser Krankheit etwa im Sinne eines bisher unbekannten Virus gibt.

Man wird das E. e. m. im Sinne von SPIER als "komplexes Id" deuten müssen in der Annahme, daß verschiedene Agentien- vielleicht über

komplexe Abläufe im Reticulohistiocytären System - allergisch-hyperergische Reaktionen (Mikrobide, Viruside) mit zwar graduell unterschiedlichen, doch in der Morphologie übereinstimmenden Manifestationen (multiforme Erytheme bis E.e.m.-Syndrome) auszulösen vermögen. In diesem Rahmen läßt sich das postherpetische E.e.m. als Herpetid gut einordnen. Unter den Virusiden dürfte es der Häufigkeit nach den ersten Platz einnehmen.

Schwieriger deutbar sind jene Fälle von E.e.m., bei denen das Herpes simplex-Virus direkt aus den spezifischen Hautläsionen und nicht nur aus den Bläschen des vorangehenden Lippenherdes isoliert werden konnte. Sollten sie eine besondere Verlaufsform mit unmittelbar herpetischer Genese darstellen, so müßten sie innerhalb der herpetischen Infektionen unter den sekundären Manifestationen - etwa wie der Herpes simplex rezidivans - eingeordnet werden.

#### IV. Die statistische Untersuchung

##### a. Die Erfassung der Erythema exsudativum multiforme-Fälle und ihre Unterteilung

Als Material für diese Statistik dienen die in der Ambulanz der Dermatologischen Poliklinik der Münchner Universität in einer Zeitspanne von knapp 14 Jahren behandelten Fälle. Vom 1. April 1950 bis zum 26. November 1963 erschienen

114 500 Personen

zu einer ambulanten Behandlung in der Klinik. Bei gewissenhafter Durchsicht der Bücher findet man

405 Fälle mit der Diagnose : E.e.m.

Unsere erste Feststellung, die wir treffen können, lautet also: In Bezug auf alle Personen, die in der obengenannten Zeit die Klinikambulanz aufsuchten, wurde

bei 0,35 % ein E.e.m. diagnostiziert.

Nach eingehendem Studium der Behandlungs-Karteikarten dieser 405 E.e.m.-Fälle kann man sie nach Lokalisation und Herpes simplex-Vergesellschaftung folgendermaßen unterteilen:

|                                                                               | Anzahl    | in %        |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|
| 1. Lokalisation nur an den Extremitäten                                       | 200       | 49,4        |
| 2. Lokalisation auch im Gesicht                                               | 41        | 10,1        |
| 3. Mit Mundschleimhautbeteiligung                                             | 21        | 5,2         |
| 4. a. Mit Lippenbeteiligung<br>(kein Hinweis auf Herpes simplex)              | 60        | 14,8        |
| b. Mit Lippenbeteiligung<br>(möglicherweise im Sinne eines<br>Herpes simplex) | 19        | 4,7         |
| 5. In Verbindung mit Herpes simplex                                           | <u>64</u> | <u>15,8</u> |
|                                                                               | 405       | 100,0       |

Die ersten drei Gruppen mit einer Zahl von 262 Fällen - das sind 64,7 % der Gesamtheit - können wir bei unseren folgenden Erörterungen gänzlich vernachlässigen, da hier mit Sicherheit nichts auf einen Zusammenhang mit Herpes simplex hindeutet und daher im Rahmen dieser Arbeit für jene Fälle keine weiteren Überlegungen angestellt zu werden brauchen.

Anders steht es dagegen mit den 79 Krankenblättern der vierten Gruppe, in denen die behandelnden Ärzte trotz Lippenbeteiligung keinmal auf einen Zusammenhang mit Herpes simplex hingewiesen haben. Allerdings können - wie aus Tabelle 1 (Seite 7) zu ersehen ist - die E.e.m.-Läsionen im Gesicht und an der Mundschleimhaut, mithin auch im Lippenbereich auftreten, ohne daß es sich dabei um Herpes simplex handeln muß. Wenn wir uns aber vor Augen halten, daß die meisten Karteikarten einer großen Klinikambulanz oft in einem äußerst knappen Telegrammstil geführt werden, dürfen wir hier zumindest in einem Teil der Fälle einen Zusammenhang mit Herpes simplex nicht völlig ausschließen. Außerdem muß man berücksichtigen, daß erst seit etwa 7 Jahren diesem gesamten Problem einer Vergesellschaftung von Herpes simplex und E.e.m. in der ambulanten Behandlung entsprechende Aufmerksamkeit geschenkt wird.

Nach gründlicher Durchsicht dieser 79 Krankengeschichten kommen wir daher zu der Auffassung, daß in wenigstens 19 Fällen klinisch ein Zusammenhang mit Herpes simplex als sehr wahrscheinlich anzusehen ist, obwohl nicht ausdrücklich darauf hingewiesen wurde. Während wir also die übrigen 60 Fälle - ebenso wie die der ersten drei Gruppen - von der weiteren Untersuchung ausschließen müssen, werden wir diese 19 Patienten zur prozentualen Berechnung des postherpetischen E.e.m. mit heranziehen. Fassen wir sie mit den 64 Fällen der fünften Gruppe zusammen, so erhalten wir:

83 postherpetische E.e.m.-Fälle = 20,5%  
der gesamten E.e.m.-Erkrankungen.

Da es sich bei diesem Prozentsatz um einen Mittelwert aus der Zeitspanne von 1950 bis 1963 handelt, fällt er aus den oben erörterten Gründen recht niedrig aus und gibt das tatsächliche Verhältnis nicht gut wieder. Das zeigt sich, wenn man ihn mit den in Tabelle 2 für jedes Jahr einzeln errechneten Prozentzahlen vergleicht. In den ersten beiden Jahren findet sich unter den E.e.m.-Erkrankungen überhaupt kein postherpetischer Fall. Bis 1956 wurde das postherpetische E.e.m. im Vergleich zu den gesamten E.e.m.-Fällen immer noch recht selten diagnostiziert. Dagegen liegt der Prozentsatz ab 1957 durchweg und zum Teil erheblich über 20,5 %. Für die Zeit von 1957 bis 1963 erhalten wir einen Gesamtwert von 27,6 %.

TABELLE 2

E.e.m. - Fälle in Verbindung mit Herpes simplex  
pro Jahr in %

|               |               |
|---------------|---------------|
| 1950 = 0,0 %  | 1957 = 25,8 % |
| 1951 = 0,0 %  | 1958 = 22,2 % |
| 1952 = 7,1 %  | 1959 = 38,7 % |
| 1953 = 6,7 %  | 1960 = 23,1 % |
| 1954 = 8,0 %  | 1961 = 27,5 % |
| 1955 = 8,3 %  | 1962 = 31,2 % |
| 1956 = 17,9 % | 1963 = 24,1 % |

#### b. Die Prüfung von 64 Fällen mit postherpetischem Erythema exsudativum multiforme

Im folgenden Kapitel wollen wir die 64 E.e.m.-Fälle, in deren Krankenblättern ausdrücklich auf eine Vergesellschaftung von E.e.m. und Herpes simplex hingewiesen wurde, noch eingehender untersuchen und zwar 1. hinsichtlich Alter und Geschlecht der betreffenden Patienten, 2. auf die Art des Herpes simplex hin, 3. in Bezug auf die zeitliche Differenz zwischen Herpes simplex und E.e.m., sowie 4. im Hinblick auf die Rezidivneigung.

##### 1. Alter und Geschlecht der betroffenen Patienten

Für diese statistische Auswertung wurde dasjenige Alter gewählt, in dem die Patienten standen, als sie zum ersten Mal in der Ambulanz der Münchner Dermatologischen Poliklinik zur Behandlung erschienen und für sie ein Krankenblatt angelegt wurde. Es konnte aus technischen Gründen auf die möglicherweise vor diesem Zeitpunkt liegende tatsächlich erstmalige Erkrankung an postherpetischem E.e.m. keine Rücksicht genommen werden. In der Gesamtheit aller 64 Fälle

dürfte sich diese Ungenauigkeit jedoch wieder ausgleichen und keine besondere Bedeutung haben.

Die 64 Patienten lassen sich in folgende 5 Altersgruppen einteilen:

|                   |              |
|-------------------|--------------|
| 14 - 19 Jahre alt | 14 Patienten |
| 20 - 24 Jahre alt | 14 Patienten |
| 25 - 28 Jahre alt | 17 Patienten |
| 29 - 33 Jahre alt | 10 Patienten |
| 34 - 72 Jahre alt | 9 Patienten. |

Aus dieser Aufstellung erkennt man, daß in der Hauptsache jugendliche Menschen am postherpetischen E.e.m. erkranken. Im Alter von über 34 Jahren findet man das Krankheitsbild nur noch ganz selten. Die größte Häufung liegt im jugendlichen Erwachsenenalter, und man kann feststellen, daß etwa die Hälfte aller Patienten, nämlich

48,4 % im Alter von 20 bis 28 Jahren steht.

Interessant ist auch die Überprüfung des Geschlechts der 64 Patienten. Es erkrankten fast doppelt so viele Männer am postherpetischen E.e.m. wie Frauen, nämlich

41 Männer = 64 %  
23 Frauen = 36 %.

## 2. Die Art des Herpes simplex

Ebenso wie es in der einschlägigen Literatur zu lesen ist, finden wir auch bei diesen unseren 64 Patienten im Zusammenhang mit dem E.e.m. einen Herpes simplex, der sich fast ausschließlich als Herpes labialis manifestiert. Nur in einem einzigen Fall liegt ein Herpes genitalis vor.

Wir können also feststellen:

in 63 Fällen ein Herpes labialis,  
in 1 Fall ein Herpes genitalis.

## 3. Die zeitliche Differenz zwischen Herpes simplex und Erythema exsudativum multiforme

Auch in diesem Punkt muß zu Beginn wieder darauf hingewiesen werden, daß die Angaben in den Krankenblättern sehr knapp und gerade in Bezug auf die zeitliche Differenz zwischen Ausbruch des Herpes simplex und dem Entstehen des E.e.m. oft sehr unklar gemacht wurden. So finden wir in manchen Karteikarten lediglich die Hinweise "auch Herpes simplex", "mit Lippenherpes" oder einfach "Herpes simplex", also überhaupt keine Angabe einer zeitlichen Differenz. In anderen Karten kann man wiederum lesen: "vorher", "zuvor", "beginnend mit" oder "anfangs" Herpes simplex. Leider machten nicht alle

behandelnden Ärzte eine genaue Zeitangabe. Dadurch ist eine statistische Auswertung zwar erschwert, aber wohl doch vertretbar wie Tabelle 3 ersehen läßt.

TABELLE 3

Die zeitliche Differenz zwischen Herpes simplex  
und E.e.m.

Mit der ungenauen Bezeichnung: "vorher"

"zuvor", "beginnend mit", "anfangs" Herpes simplex

|                            |                 |
|----------------------------|-----------------|
|                            | 23 Fälle        |
| 3 - 5 Tage vorher          | 8 Fälle         |
| 6 - 10 Tage vorher         | 9 Fälle         |
| 11 - 15 Tage vorher        | 7 Fälle         |
| 16 - 20 Tage vorher        | 3 Fälle         |
| 3 - 4 Wochen vorher        | 2 Fälle         |
| über 4 Wochen vorher       | 2 Fälle         |
| ohne irgendeine Zeitangabe | <u>10 Fälle</u> |
|                            | 64 Fälle.       |

Bei 17 Fällen ging also dem E.e.m. 3 bis 10 Tage vorher ein Herpes simplex voraus. Außerdem kann man mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen, daß der größte Teil der 23 Fälle, die zwar keine genaue Zeitangabe haben, aber bei denen doch darauf hingewiesen wurde, daß das E.e.m. einer vorhergehenden Herpeseruption folgte, in diese Spanne von 3 bis 10 Tagen fallen. Somit läßt sich in Bezug auf die zeitliche Differenz folgende Aussage machen: Es geht dem Ausbruch eines E.e.m.

in über 50 % der 64 Fälle  
eine Herpes simplex-Eruption  
etwa 3 bis 10 Tage voraus.

#### 4. Die Rezidivneigung

Es ist bekannt, daß das postherpetische E.e.m. - ebenso wie der Herpes simplex rezidivans - zu Rezidiven neigt, und die einmal Erkrankten in mehr oder weniger großen Abständen oftmals aufs neue befallen werden. Daher sei zum Schluß auf Tabelle 4 (siehe Seite 18) hingewiesen, in der für unsere 64 Fälle die Rezidivneigung nach ihrer verschiedenen zeitlichen Wiederkehr aufgeführt ist.

## TABELLE 4

Rezidive bei unseren 64 postherpetischen E.e.m.-  
Fällen

|                                                                           |                 |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| a) rezidivierender Herpes simplex + zum 1. Mal ein E.e.m.                 | 6 Fälle         |
| b) gemeinsames rezidivierendes Auftreten<br>von Herpes simplex und E.e.m. |                 |
| 1. 1 x jährlich                                                           | 13 Fälle        |
| 2. 2 x jährlich                                                           | 13 Fälle        |
| 3. 3 - 4 x jährlich                                                       | 5 Fälle         |
| 4. nach 2 Jahren                                                          | 1 Fall          |
| c) ohne Hinweis auf Rezidivierung                                         | <u>26 Fälle</u> |
|                                                                           | 64 Fälle        |

Die Neigung des postherpetischen E.e.m., 1-2 mal jährlich zu rezidivieren, ist demnach deutlich feststellbar.

## C ZUSAMMENFASSUNG

Zu Anfang wird auf die Schwierigkeit bei der Ätiologieaufklärung des E.e.m. hingewiesen. Gesichert dürfte heute sein, daß bestimmte Arzneimittlexantheme sowie eine Reihe von Mikrobiden (Bakteride und Viruside) als symptomatische multiforme Erytheme auftreten können. In diesem Sinne ist das postherpetische E.e.m. als Virusid anzusehen. Es ist anzunehmen, daß verschiedene Agentien - vielleicht über komplexe Abläufe im Reticulohistocytären System - allergisch-hyperergische Reaktionen mit zwar graduell unterschiedlichen, doch in der Morphologie übereinstimmenden Manifestationen (multiforme Erytheme bis E.e.m.-Syndrome) auslösen können.

Die statistische Untersuchung brachte folgende Ergebnisse:

1. In knapp 14 Jahren wurde bei  
0,35 % aller behandelten Fälle  
ein E.e.m. diagnostiziert.
2. In 20,5 % dieser E.e.m.-Fälle bestand ein Zusammenhang mit  
Herpes simplex.
3. In 48,4 % dieser mit Herpes simplex vergesellschafteten E.e.m.-  
Fälle standen die betroffenen Patienten im Alter von 20 bis 28 Jahren.

4. Unter den betroffenen Patienten waren 41 Männer (= 64%) und 23 Frauen (=36%).
5. Der dem E.e.m. voraufgehende Herpes simplex manifestiert sich fast ausschließlich als Herpes labialis.
6. In über 50 % der Fälle geht eine Herpes simplex-Eruption etwa 3 bis 10 Tage dem Ausbruch eines E.e.m. voraus.
7. Die Neigung des postherpetischen E.e.m., ein- bis zweimal jährlich zu rezidivieren, ist festzustellen.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. med. Th. NASEMANN für die Überlassung des Themas sowie alle Hilfe und den Rat bei der Verfassung der Arbeit zu danken. Ebenfalls danke ich Herrn Professor Dr. med. A. MARCHIONINI für die freundliche zur Verfügungstellung eines geeigneten Arbeitsraumes.

## D. LITERATUR

- ACHILLES, H. und  
W. NAGEL: Ärztl. Wschr. 1955, 1074.
- ALEXANDER, S.: Brit. J. Dermatol. 74, 83 (1962).
- ANDERSON, N. P.: Arch. of Dermatol. 51, 10 (1945)
- ANDERSON, J. A., V. BOLIN, Arch. of Dermatol. 59, 251 (1949).  
W. W. SUTOW and W. KITTO:
- ASHBY, D. W. and  
Th. LAZAR: Lancet 1951, 1091.
- BERGAMASCO, A.: Arch. ital. Dermatol. 23, 3 (1950).
- BLANK, H. and G. RAKE: Viral and rickettsial diseases of the  
skin, eye and mucous membranes of  
man. Boston and Toronto: Little,  
Brown and Comp. 1955.
- CASTELLO, A.: New York State J. of Med. 1948, 2481.
- CERUTTI, P.: Rass. Dermatol. 6, 107 (1953).
- FOERSTER, D. W. and  
L. V. SCOTT: New Engl. J. Med. 259, 473 (1958).
- FORMAN, L. and  
G. P. B. WHITWELL: Brit. J. Dermatol. 46, 309 (1934).
- GREITHER, A.: Hautarzt 5, 49 (1954).
- GREITHER, A.: Med. Klinik 1956, 1769.
- GREITHER, A.: Kapitel: "Erythema exsudativum mul-  
tiforme", in: Dermatologie und Vene-  
rologie von GOTTRON und SCHÖNFELD,  
Bd. II, Teil 1, S. 452 - 460, Georg  
Thieme-Verlag, Stuttgart 1958.
- GREITHER, A. und B. LÖHR: Dtsch. med. Wschr. 79, 209 (1954).
- HASSELMANN, C. M und  
H. O. JOHNE: Med. Klin. 1952 1626.
- HEBRA, F. von: Atlas der Hautkrankheiten, Wien 1866.
- HÜCKSTÄDT, O. und  
H. DECKART: Zschr. Hautkrkh. 14, 345 (1953).
- JORDAN, P., R. BURKHARDT Arch. klin. u. exper. Dermatol. 204,  
u. Th. NASEMANN: 604 (1957).

- KAPOSI, M.: Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten, Wien 1. Aufl. 1879.
- KÖRFGEN, G.: Dermatol. Wschr. 128, 860 (1953).
- KÜLZ, J.: Helv. paediat. Acta 15, 199 (1960).
- LEVY, H., H.S. STANNUS and R. MOWBRAY: Lancet 1947, 537.
- MARCHIONINI, A.: Arch. Dermatol. u. Syph. (Berlin) 182, 613 (1942).
- MILDER, E.: Dermatologica (Basel) 111, 21 (1955).
- MORGAN, H.R. and M. FINLAND: Amer. J. Med. Sci. 217, 92 (1949).
- MORTARA, M.: Minerva Medica 40 401 (1949).
- MÜNSTERER, H.O.: Zbl. Haut- u. Geschl. krh. 68, 249 (1942).
- NASEMANN, Th.: Herpes simplex und Erythema exsudativum multiforme. Vortrag auf der 1. Zusammenkunft der Vereinigung für Dermatohistopathologie in Verbindung mit dem Colloquium der Univ.-Hautklinik Münster am 30. 4. 1958.
- NASEMANN, Th.: Differentialdiagnose und Therapie aphthöser Krankheiten der Mundschleimhaut. In: Fortschritte der praktischen Dermatologie, Band 3, S. 179, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg: 1960.
- NASEMANN, Th.: Die Viruskrankheiten der Haut und die Hautsymptome bei Rickettsiosen und Bartonellosen. In: Handbuch der Haut- u. Geschl. krh. von J. JADASSOHN, Ergänzungswerk von A. MARCHIONINI, Band IV, Teil 2, Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1961.
- ROHDE, B. und D. PANSCHEREWSKI: Hautarzt 12, 513 (1961).
- ROOK, A.: Brit. Med. J. 1947, 138.
- SALAH, M. and M.H. GHANEM: J. Roy. Egypt Med. Assoc. 34, 306 (1951).

SÖLTZ-SZÖTS, J.:

Zschr. Haut- u. Geschl.krh. 34,  
25 (1963)

SPIER, H.W.:

Persönliche Mitteilung.

THIES, O.:

Klin. Mbl. Augenheilk. 116, 44 (1950).

TOBIASCH, V.:

Med.Mschr. 7, 82 (1953).

URBACH, F.:

Zit. nach MÜNSTERER, 1942.

WECHSELBERG, K.:

Zschr. Kinderheilk. 75, 209 (1954).

WOLFRAM, G. und

H.STEINHOFF:

Deutsches Gesundheitswesen 11,  
1247 (1956).

## E. LEBENSLAUF

Am 23. Dezember 1937 wurde ich in Düsseldorf als zweiter Sohn des kaufmännischen Angestellten Wilhelm Buch und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Sauermann, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1945 bis 1949, kam ich auf das Städtische Humboldt-Gymnasium zu Düsseldorf, wo ich am 10. März 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1959 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München. Hier legte ich im Wintersemester 1961/62 die ärztliche Vorprüfung ab und bestand am 28. 10. 1965 das Staatsexamen.



